

Прямые оральные антикоагулянты: ПЕРВАЯ «ПОДУШКА БЕЗОПАСНОСТИ»

А.А. СОКОЛОВА, А.И. СКРИПКА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сече-

нова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Скрипка Алена Игоревна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (965) 408-38-67

РЕЗЮМЕ

Профиль безопасности пероральных антикоагулянтов (ПОАК) был подтвержден в крупномасштабных исследованиях, вероятность развития геморрагических событий все же существует, что может быть обусловлено характером сопутствующей патологии пациента, возникшей травмой или потребностью в проведении экстренного хирургического вмешательства. Такие мероприятия для восстановления коагуляционного каскада, как использование концентратов протромбинового комплекса или гемодиализ, широко не использовались в клинической практике для прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК и не имеют доказательной базы. На сегодняшний день единственным зарегистрированным в РФ специфическим антагонистом к ПОАК является идаруцизумаб (Праксбайнд) – нейтрализующий агент, который взаимодействует со свободным и тромбин-связанным дабигатраном, не влияя при этом на другие факторы свертывания крови и функцию тромбоцитов. В исследовании RE-VERSE AD у пациентов, получающих терапию дабигатраном, и у которых развивалось жизнеугрожающее кровотечение, было продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивало полную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана в течение 4 ч, а уже через 1,5 ч выполнялось экстренное хирургическое лечение, добиваясь при этом нормально-го периперационного гемостаза в 93,4% случаев. Наличие специфического нейтрализующего агента у конкретного ПОАК может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата для больных, у которых очевиден высокий риск геморрагического события, экстренного хирургического вмешательства или тромболизиса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, специфический антагонист, дабигатран, идаруцизумаб, тромбозмболические осложнения, геморрагические осложнения

Для цитирования: Соколова А.А., Скрипка А.И. Прямые оральные антикоагулянты: первая «подушка безопасности». *Медицинский совет.* 2019; 5: 6-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-6-12>.

Конфликт интересов: А.А. Соколова – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer.

Direct oral anticoagulants: first airbag

Anastasiya A. SOKOLOVA, Alena I. SKRIPKA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Sokolova Anastasiya Andreevna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair of Intermediate Level Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the

Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Skripka Alena Igorevna – a post-graduate student, Chair of Intermediate Level Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal

State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (965) 408-38-67

ABSTRACT

The safety profile of oral anticoagulants (DOACs) was confirmed in the large-scale studies, the increased risk of hemorrhagic events does still exist, which may be caused by the nature of the patient's concomitant pathology, the resulting injury or the need for emergency surgical procedures. Such measures to restore the coagulation cascade as the use of prothrombin complex concentrates or hemodialysis have not been widely used in the clinical practice to stop the anti-coagulant effect of DOACs and do not have an

evidence base. Today, idarucizumab (Praxbind) is the only specific antagonist to DOACs registered in the Russian Federation, a neutralizing agent that interacts with free and thrombin-related dabigatran, without affecting other blood coagulation factors and platelet function. RE-VERSE AD study showed that administration of idarucizumab in patients receiving dabigatran therapy and who developed life-threatening bleeding provided complete neutralization of the anti-coagulant effect of dabigatran for 4 hours, and after 1.5 hours emergency surgical treatment was performed, achieving at the same time, normal perioperative hemostasis in 93.4% of cases. The availability of a specific neutralizing agent for a specific DOAC could be identified as arguments in favour of choosing this drug for patients who have a high risk of a hemorrhagic event, emergency surgery or thrombolysis.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, neutralizing agent, dabigatran, idarucizumab, thromboembolic complications, hemorrhagic complications

For citing: Sokolova A.A., Skripka A.I. Direct oral anticoagulants: first airbag. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 6-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-6-12>.

Conflict of interest: A.A. Sokolova – lectures and research work for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Pfizer.

ВВЕДЕНИЕ

Основные постулаты современного применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) – это сопоставимая, а зачастую превосходящая эффективность в профилактике ТЭО. Но главное, что необходимо отметить, – это бесспорное превосходство в безопасности над терапией варфарином. Во всех ключевых исследованиях (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE) на фоне применения ПОАК частота геморрагических осложнений была значимо ниже, а сами геморрагические осложнения реже носили жизнеугрожающий характер и не превышали 1,1–3,1% в исследуемой популяции, особенно по частоте развития внутримозговых кровоизлияний (ВЧК) не более 1% [2, 4, 7]. Данные исследований были подтверждены и реальной клинической практикой, где при менее жестких условиях наблюдения за пациентами и более широком диапазоне назначения препаратов сохранились тенденции к снижению частоты больших геморрагических событий на ПОАК [5, 6, 8, 10, 14]. Тем не менее одной из основных причин отказа от приема ПОАК, как и варфарина, среди пациентов является страх перед возможными кровотечениями и чувство незащищенности в случае возникновения экстренных ситуаций. Ведь никто не застрахован от падений на льду, дорожно-транспортных происшествий, экстренного хирургического лечения, инфаркта или инсульта. С этого момента и начинаются особенности ведения пациентов, получающих ПОАК.

Возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК как дополнительный фактор безопасности пациента при возникновении экстренной ситуации

Несмотря на отсутствие необходимости в рутинном мониторинговании показателей коагуляционного каскада для оценки адекватности антикоагулянтного эффекта на фоне применения ПОАК, практикующие специалисты сталкиваются с ситуациями, когда возникает необходимость в оценке степени или отсутствия антикоагулянтного действия препаратов.

Таковыми ситуациями являются:

- жизнеугрожающие кровотечения
- острая хирургическая патология, требующая экстренного оперативного вмешательства
- необходимость проведения тромболиза при ОКС или ишемическом инсульте.

Убедиться в том, что пациент действительно недавно принял таблетку ПОАК, возможно при помощи стандартной коагулограммы (показатели АЧТВ, ТВ и ПВ) и определения анти-Ха-активности для выявления пиковой концентрации различных антикоагулянтов [11–13].

Однако это только косвенное определение антикоагулянтного эффекта. Данные показатели неспецифичны, и результаты могут очень сильно варьировать в зависимости от реактивов и приборов. К тому же только для дабигатрана существуют пороговые значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ).

Для дальнейшей тактики есть два варианта развития сценария: антикоагулянт принят недавно (пиковая концентрация препарата) или антикоагулянт принят давно, т. е. после приема последней таблетки прошло более 12–13 часов для дабигатрана, апиксабана, 23–24 часа – для ривароксабана (остаточная концентрация) [15].

В случае выявления остаточной концентрации препарата тактика ведения пациента в экстренной ситуации, получающего ПОАК, не будет сильно отличаться от общепринятых рекомендаций для пациентов без антикоагулянтной терапии и будет определяться клиническим характером произошедшего события. А вот основные различия по тактике ведения пациентов начинаются тогда, когда в момент экстренной ситуации сохраняется выраженный антикоагулянтный эффект.

В РФ с 2018 г. зарегистрирован специфический антагонист к дабигатрану – идаруцизумаб; антитоксикант к ингибиторам Ха-фактора (андексанет-альфа) одобрен FDA, но сроки его появления на российском рынке пока остаются неясными.

Появление специфического антагониста к дабигатрану стало хорошей «подушкой безопасности» и для вра-

чей, и для пациентов. Однако не каждый экстренный эпизод, возникший у пациентов, получающих ПОАК, требует немедленного прекращения антикоагулянтного эффекта. И в первую очередь это касается клинически значимых и малых геморрагических событий, которые зачастую не требуют даже временного прекращения антикоагулянтной терапии. Таким образом, четкая рубрификация показаний к отмене ПОАК может быть актуальным подспорьем для определения тактики ведения таких пациентов (табл.).

На сегодняшний день профиль безопасности ПОАК не вызывает сомнений. В частности, прием дабигатрана даже в стандартной дозе 150 мг 2 р/сут при применении в соответствии с инструкцией ассоциирован с меньшим риском больших кровотечений и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином. Вместе с тем вероятность развития геморрагических событий у конкретного пациента все же существует, что может быть обусловлено вовсе не особенностями самой антикоагулянтной терапии, а характером сопутствующей патологии, наличием травмы или передозировкой антикоагулянта. При этом особую значимость наличие специфического антагониста у антикоагулянта приобретает в случае необходимости выполнения пациенту экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры. Алгоритм ведения пациентов с учетом появления специфического антагониста к дабигатрану отражен в рекомендациях EHRA 2018 г. (рис. 1).

В современной хирургической практике существует несколько подходов к ведению пациентов с АКТ в периоперационный период (рис. 2). Они зависят не только от

самого факта приема ПОАК, но также от экстренности и сложности конкретного клинического случая. Среди подходов следует рассмотреть возможность отсрочки хирургического лечения, проведения вмешательства в состоянии гипокоагуляции, а также меры по прекращению антикоагулянтного действия ПОАК (если это представляется возможным) [10].

В качестве современных возможностей для прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК предлагается рассмотреть использование концентратов протромбинового комплекса (активированного и неактивированного), гемодиализ и прочие меры, влияющие на гемостаз (рис. 3).

Однако при использовании подобного подхода нет уверенности в том, что коагуляционный каскад вернется в зону нормокоагуляции. Велика вероятность развития гиперкоагуляции либо, наоборот, сохранения гипокоагуляции, что сопряжено с риском развития осложнений во время хирургического лечения и в послеоперационный период. Кроме того, данные стратегии не были изучены в клинических исследованиях и не имеют доказательной базы [15].

ИДАРУЦИЗУМАБ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

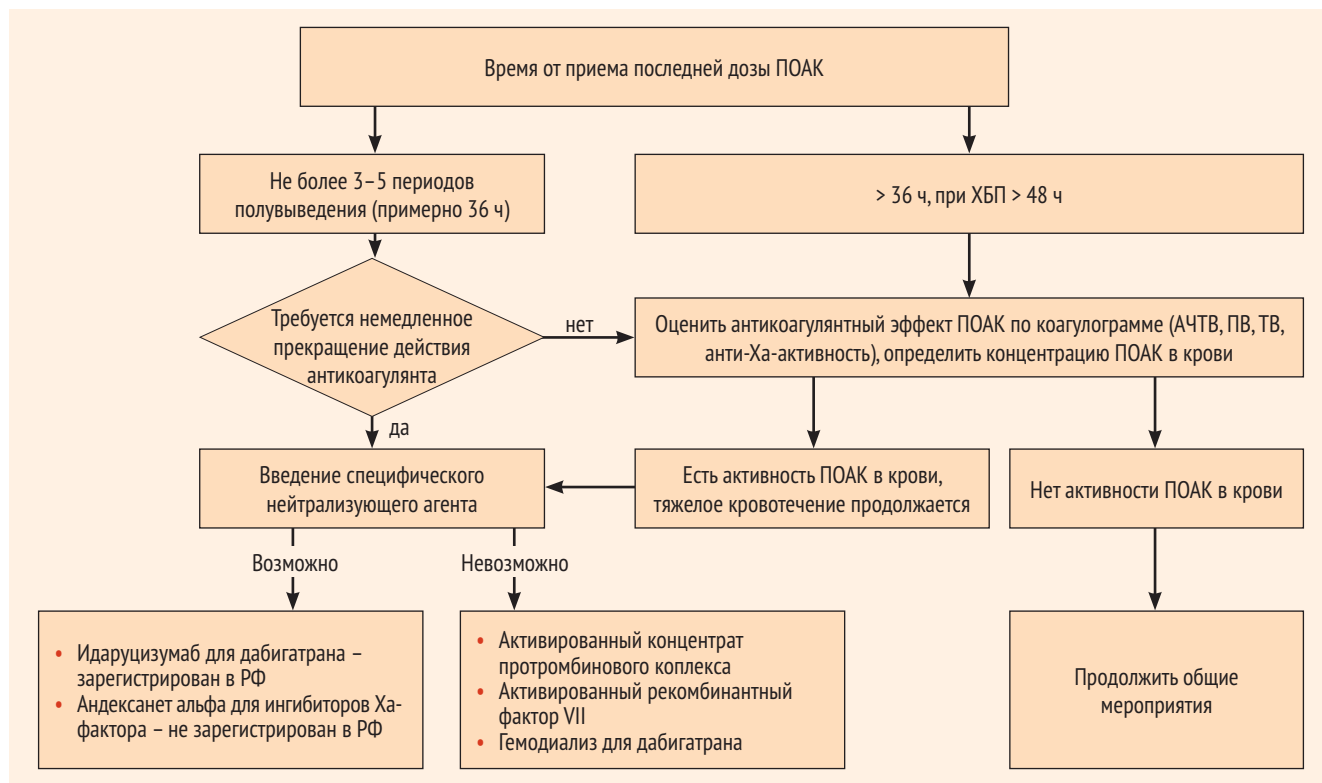
С конца 2018 г. в РФ появилась возможность использовать в клинической практике специфический антагонист, устраняющий антикоагулянтный эффект дабигатрана, – идаруцизумаб (Праксбайнд).

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела (Fab), связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином.

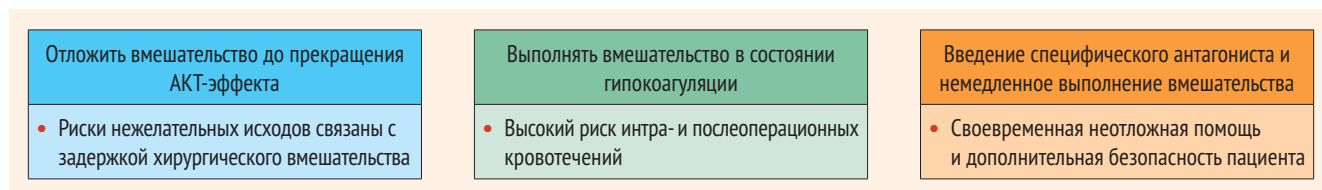
- **Таблица.** Показания к отмене антикоагулянтного действия ПОАК
- **Table.** Indications for termination of the anticoagulant effect of DOACs

Необходима отмена антикоагулянтного действия ПОАК (рекомендации ISTH)
Жизнеугрожающие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстро нарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение
Внутренние кровотечения или кровотечения из жизненно важных органов: интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления
Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением ПОАК или их передозировкой
Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отсрочено до момента выведения антикоагулянта
Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения: нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объема
Можно рассмотреть отмену антикоагулянтного действия ПОАК
Необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью
Нет необходимости в отмене антикоагулянтного действия ПОАК
Плановая хирургия
Желудочно-кишечные кровотечения, которые можно остановить локально
Высокая концентрация антикоагулянтов, выраженная гипокоагуляция без клинических проявлений в отсутствие кровотечения
Необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью

- **Рисунок 1.** Алгоритм прекращения действия ПОАК в случае развития тяжелого кровотечения [1]
 ● **Figure 1.** Algorithm for termination of the effect of the DOACs in case of severe bleeding [1]



- **Рисунок 2.** Подходы к выполнению неотложных хирургических вмешательств у пациента, получающего ПОАК
 ● **Figure 2.** Approaches to the management of urgent surgical procedures in a patient receiving DOAC



Специфический антагонист взаимодействует и со свободным, и с тромбин-связанным дабигатраном. Идаруцизумаб не оказывает тромбиноподобного действия, не связывается с факторами свертывания V, VIII, XIII, фибриногеном, фактором фон Виллебранда, протеином С и протеаз-активируемым рецептором (PAR-1), а также не влияет на свертывание крови и функцию тромбоцитов.

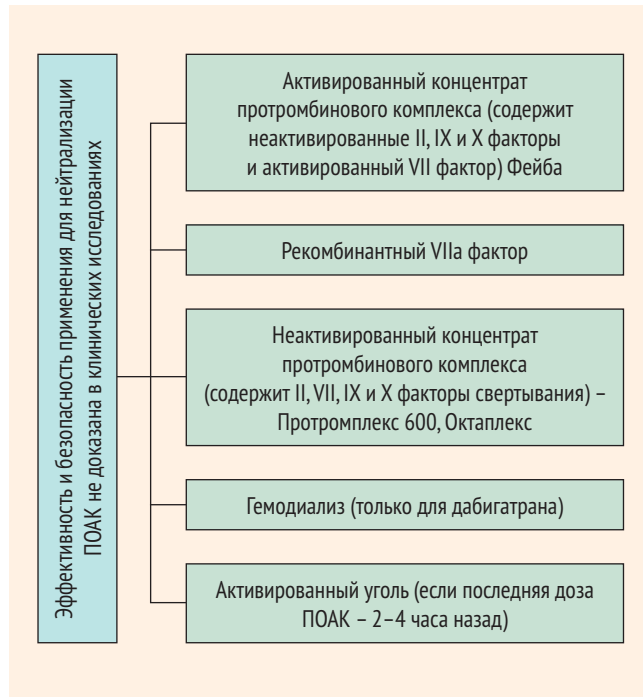
В исследовании RE-VERSE AD у пациентов, получающих терапию дабигатраном, которым потребовалось выполнение экстренных хирургических вмешательств/процедур или у которых развилось жизнеугрожающее кровотечение, было продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивало быструю и полную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана, оцениваемого с помощью разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания. Медиана максимальной степени нейтрализации антикоагулянтного эффекта в течение 4 часов составила 100%. При этом в ситуациях, связанных с проведением экстренного хирургического лечения или неотложной процедуры, общая

медиана времени с момента введения первого флакона идаруцизумаба до проведения хирургического лечения составила около 1,5 часов [3]. Следует отметить, что периоперационный гемостаз, согласно оценке оперирующего хирурга, был нормальным более чем в 93,4% случаев. Это дает возможность оказывать экстренную хирургическую помощь пациентам на терапии дабигатраном в условиях нормокоагуляции, тем самым снизив интраоперационные риски развития геморрагических, потенциально опасных осложнений у коморбидных пациентов. Таким образом, суммируя вышесказанное, можно представить общую тактику лечения пациентов с ПОАК, которым требуется неотложное хирургическое вмешательство/процедура (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление специфического антагониста, безусловно, является важным фактором, влияющим на выбор антикоагулянта и принципы ведения пациентов. Прадакса (даби-

- **Рисунок 3.** Неспецифические методы нейтрализации эффектов ПОАК
- **Figure 3.** Nonspecific methods for neutralizing the effects of DOACs



гатрана этексилат) – препарат, обладающий благоприятным профилем безопасности и эффективности, который изучен в масштабных рандомизированных клинических исследованиях и подтвержден данными реальной клинической практики. Однако ни один из пациентов не может быть застрахован от ситуаций, в которых ему может потребоваться выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры. В этом случае наличие у дабигатрана специфического антагониста создает возможность для быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта препарата и своевременного оказания больному необходимой медицинской помощи. Другими словами, наличие специфического антагониста обеспечивает дополнительную безопасность, страховку для тех, кому в качестве антикоагулянта для длительного применения был назначен дабигатран.

По мнению ведущих российских экспертов, наличие специфического антагониста у конкретного ПОАК может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата для больных, у которых очевиден высокий риск экстренных хирургических вмешательств и процедур. К ним в первую очередь относятся лица с высоким потенциалом травматизма (водители, спортсмены, люди с высоким риском падений), пациенты с высоким риском развития острого коронарного синдрома, инсульта и рецидивирующими кровотечениями.



Поступила/Received 21.02.2019

- **Рисунок 4.** Общая тактика лечения пациентов, получающих ПОАК, которым требуется неотложная хирургическая или инвазивная процедура
- **Figure 4.** General strategy for management of patients receiving DOACs that require an urgent surgical or invasive procedure



КПК – концентрат протромбинового комплекса; аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса; гFVIIa – рекомбинантный активированный фактор VII.

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК
в России, имеющий
свой специфический
антагонист^{3-5**}



* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфаринном при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®, МНН: дабигатрана этексилат, Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AC07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая стадия почечной недостаточности (КФД <30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения; геморрагической диатезы; спонтанной или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавняя операция на головном или спинном мозге или ортотомическая операция; недавнее внутримышечное кровоизлияние, наличие или подозрение на вариконо-расширенные вены пищевода, врожденные дефекты соединительной ткани; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для обеспечения прохождения капсулы в желудок. Не следует вскрывать капсулы. **Специальные указания при изъятии капсулы из блистера:** сортировать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливать капсулы через фольгу. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота $\geq 1/100$, <math>< 1/10</math> случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожные геморрагические синдромы, ургентальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для прекращения приема ПРАДАКСА. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или факторного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании РС-14 у пациентов с фибрилляцией предсердий повышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в таблетицы или организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не замораживать! Хранить в недоступном после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: идаруцизумаб 2.5000 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** антитокси. **Код АТХ:** V03AB37. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД — это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстренной хирургической вмешательственной процедуре, несомерживаемой или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбозы; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данное о применении препарата ПРАКСБАЙНД в беременных женщин отсутствует. **Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие,** которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (4 флакона по 2,5 /50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 /50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5 – 10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, если пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — актирированное частичное тромбопластиновое время (aPTT), разведенное тромбиновое время (dTT) и эритроцитарное время свертывания (ESV). **Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механически включенных и изменение цвета. Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Дневное введение других препаратов через тот же венозный доступ не нарушается.** До начала инфузии запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре венозная идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антиромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии повышает пациентов риск тромбообразования вследствие имеющихся или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов с продолжительными исследованиями INU, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развилось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура. Побочные реакции не выявлены. **Особые указания.** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть немедленно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная непереносимость фруктозы.** Рекомендуемая доза препарата содержит 1 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием головной боли, гипосфатемии, метаболитическим ацидозом, повышением уровня мочевого сахара, острой почечной недостаточностью с выключением экскреторной и синтетической функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбозы/эмболии.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, predisposing к развитию тромботических событий. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбозов необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8°C в картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, Телефон (495) 5445044, Факс (495) 5445620, www.boehringer-ingelheim.ru, Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, Тел.: +7 495 544 50 44, Электронная почта: PU_Roal_Russia@boehringer-ingelheim.com
Литература: 1. Lip et al. Thromb Haemostasis 2014; 111: 932-942. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® РУ. 10/11/10 и 11/10/11. 3. Pooled Analysis of the Effect of Dabigatran on the Risk of Thrombotic Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 1016B. 4. Pooled Analysis of the Effect of Dabigatran on the Risk of Thrombotic Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 1016B. 5. Ravil et al. Circulation. 2017; 136:4064-4073

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2018 EHRA/ Executive summary. *Europace*. 2018;20(1).
- Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- Eikelboom J. et al; Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(4):645-656.
- Fordyce C.B. et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37-47.
- Graham D.J. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
- Graham D.J. et al., Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1662-1671.
- Hijazi Z. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60.
- Huisman M.V. et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63.
- Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
- Larsen T.B. et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
- Pollack C.V. Evidence supporting idarucizumab for the reversal of dabigatran. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34:33-38.
- Pollack C.V., Jr., Reilly P.A., van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *The New England Journal of medicine*. 2017;377:431-41.
- Seeger J.D. et al. Propensity Score Weighting Compared to Matching in a Study of Dabigatran and Warfarin. *Drug Saf*. 2017;40(2):169-181.
- Villines T.C. et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1290-8.
- Ревшвили А.Ш., Шлякто Е.В., Замятин М.Н. и соавт. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92:59-72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of urgent and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants: consensus statement of an interdisciplinary group of experts. *Vestnik Aritmologii*. 2018; 92: 59-72.] (In Russ).



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

Реклама

www.remedium.ru

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.